UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1972 N° 124

CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE EVOLUANT DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE FRIEDREICH

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

GUY LUGARDON
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	DARDENNE	*Président*
	SALVADOR	*Assesseurs*
	BOUNHOURE	
	BERNADET	
	ALBAREDE	*Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1972 N° 124

CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE EVOLUANT DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE FRIEDREICH

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

GUY LUGARDON
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	DARDENNE	*Président*
	SALVADOR	*Assesseurs*
	BOUNHOURE	
	BERNADET	
	ALBAREDE	*Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ
Secrétaire Général	M. PRINEAU J.-P.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	MM. LAZORTHES
Doyen honoraire	CALVET
Doyen honoraire	BRUSTIER
Professeur honoraire	MM. VALLOIS
Professeur honoraire	TAPIE
Professeur honoraire	DELAS
Professeur honoraire	RISER
Professeur honoraire	BUGNARD
Professeur honoraire	VINCENT
Professeur honoraire	MOREL
Professeur honoraire	BOUISSET
Professeur honoraire	CALMETTES
Professeur honoraire	THOMAS
Professeur honoraire	LAGROT
Professeur honoraire	DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	FABRE P.
Professeur honoraire	JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	PASQUIE	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires	LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	SOREL	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	MONROZIES	Purpan
Anatomie	BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	...	...
Anesthésie et Réanimation	LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	MM. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	MONNIER	Purpan
Immunologie	DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	RIBAUT	Rangueil
Physiologie	LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX	Rangueil
Physiologie	MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	MM. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	GEDEON	Rangueil
Chirurgie Générale	SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	ARLET	Rangueil
Pédiatrie	DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	SUC	Rangueil
Pédiatrie	REGNIER	Purpan
Médecine Générale	RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	MM. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM. REGIS	Rangueil
Biophysique	GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	PONTONNIER Georg.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale	RASCOL	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	BES	Rangueil
Médecine Interne	FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	PUIOL M.	Purpan
Néphrologie	CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	JOVER	Rangueil
Physiologie	GERAL J.-P.	Rangueil
Physiologie	PAGES B.	Purpan
Radiologie	COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.	Purpan
Urologie	PONTONNIER Franc.	Purpan
Ophtalmologie	BEC	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	MM. GAUBERT	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	GLEIZES	Purpan
Obstétrique	ESPAGNO G.	Rangueil

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université M. PRINEAU J.P.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

Je dédie ce travail :

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A JACQUES, VALERIE et PAUL

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DARDENNE

Professeur de clinique médicale et cardiologique ;
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse.

Votre enseignement thérapeutique et clinique demeurera pour nous un exemple.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance et l'assurance de notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SALVADOR

Maître de Conférence Agrégé de Thérapeutique,
Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle,
Hydrologie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous devons l'initiative de ce travail dont vous avez surveillé la rédaction avec la plus grande bienveillance.

Soyez assuré de notre profond attachement et de nos plus sincères remerciements pour votre enseignement et pour la confiance et l'intérêt amical dont vous avez fait preuve à notre égard.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. P. BOUNHOURE

Maître de Conférences Agrégé de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez beaucoup appris.

Nous vous remercions très sincèrement de votre bienveillance et nous sommes fier de vous compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERNADET

Maître de Conférences Agrégé de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. P. BOUNHOURE

Maître de Conférences Agrégé de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez beaucoup appris.

Nous vous remercions très sincèrement de votre bienveillance et nous sommes fier de vous compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERNADET

Maître de Conférences Agrégé de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours témoigné l'intérêt le plus bienveillant.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu être notre juge.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CALAZEL

Professeur de Cardiologie Clinique et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours accueilli avec une très grande bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. RUMEAU

Chef de Clinique à la Faculté
Assistant des Hôpitaux.

En témoignage de notre gratitude pour votre aide dans la réalisation de ce travail et pour l'enseignement que vous nous avez prodigué.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CALAZEL

Professeur de Cardiologie Clinique et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours accueilli avec une très grande bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. RUMEAU

Chef de Clinique à la Faculté
Assistant des Hôpitaux.

En témoignage de notre gratitude pour votre aide dans la réalisation de ce travail et pour l'enseignement que vous nous avez prodigué.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

PLAN

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE

a) L'ataxie de Friedreich
b) Incidence de l'atteinte cardiaque
c) Evolution de la maladie

III - OBSERVATIONS comportant la mise en évidence d'une CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE

a) Observation personnelle
b) Résumé des observations publiées

IV - COMMENTAIRES à propos de l'association ataxie de Friedreich - cardiomyopathie obstructive

a) Arguments en faveur de la nature obstructive de la cardiomyopathie
1 - Cliniques
2 - Anatomiques
3 - Hémodynamiques
b) A propos de l'origine de la cardiopathie
c) A propos de la pathogénie des cardiomyopathies obstructives
d) Conséquence thérapeutique

V - CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le déterminisme cardiaque de la maladie de Friedreich est connu depuis la description initiale, en 1863, de cette affection caractérisée par une dégénérescence spino-cérébelleuse progressive à l'origine d'une grande ataxie (16). Il s'agit d'une maladie héréditaire, transmise sur le mode autosomique dominant mais de pénétrance variable (6).

L'atteinte cardiaque aurait une traduction clinique et symptomatique dans plus de la moitié des cas, et sa gravité est telle que la moitié des malades atteints de maladie de Friedreich meurent du fait de la cardiopathie, soit en insuffisance cardiaque, soit de mort subite (30). Sa nature demeure mystérieuse, et ni les études anatomo-pathologiques, ni les observations cliniques n'ont permis de l'éclairer (12-53-57). On sait seulement qu'elle réalise une cardiomyopathie en apparence aspécifique, dont le caractère hypertrophique (29-31) avait déjà été noté par Friedreich chez 3 de ses 6 malades (16).

En 1966, l'Ecole de Soulié (54) a attiré l'attention sur les particularités de l'étude hémodynamique qui plaide en faveur de l'existence de sténoses musculaires ventriculaires. A la suite de ces constatations, on doit retenir une analogie parfois très prononcée entre les symptômes de la cardiopathie de la maladie de Friedreich, et ceux des cardiomyopathies obstructives. Ce rapprochement n'a été argumenté que dans un très petit nombre de cas, ce qui nous a conduit à exposer une observation personnelle, et à proposer certaines réflexions sur la pathogénie de la cardiopathie.

RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE

A - L'ATAXIE DE FRIEDREICH

Affection familiale et héréditaire, l'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses.

Anatomie pathologie

Elle est caractérisée anatomiquement par une dégénérescence primitive progressive électivement systématisée aux cordons postérieurs et latéraux de la moelle :

- cordons postérieurs de Goll et de Burdach
- faisceau cérébelleux direct dorsal de Flechsig et colonne de Clarke
- faisceau cérébelleux croisé ventral de Gowers.

Sont également lésés mais de façon plus discrète le faisceau pyramidal croisé, le cervelet, le tronc cérébral.

Clinique

Frappant indistinctement filles ou garçons, la maladie de Friedreich se révèle dans l'enfance ou l'adolescence (entre 3 et 20 ans). C'est une maladie lentement progressive qui associe de façon caractéristique :

- un syndrome cérébelleux :
  incoordination cérébelleuse et dysarthrie ;
- un syndrome cordonnal postérieur :
  ataxie et aréflexie tendineuse ;
- une ébauche de syndrome pyramidal réduit au signe de Babinski ;
- un syndrome vestibulaire dominé par le nystagmus ;
- un syndrome morphologique :
  pieds creux et cyphoscoliose.

Nous allons reprendre rapidement les principaux éléments de ce tableau clinique.

- *Les troubles moteurs*, les premiers à attirer l'attention, dominent le tableau clinique. Débutant aux membres inférieurs, ils gênent progressivement la marche et la station debout.

La démarche est typiquement "tabéto-cérébelleuse" (Charcot). Elle associe les troubles de l'équilibre du cérébelleux à l'ataxie du tabétique.

Debout le malade est instable. L'épreuve de Romberg est positive en général.

L'incoordination cinétique de type cérébelleux est faite d'hypermétrie,d'asynergie, d'adiadococinésie.

- *Les réflexes* osteotendineux sont abolis aux quatre membres ou aux membres inférieurs seulement.

Un signe de Babinski bilatéral est habituel.

- *Les troubles sensitifs*, discrets, portent sur la sensibilité profonde. Sens des attitudes segmentaires et sensibilité vibratoire sont émoussés ou abolis.

- *Dysarthrie* et *nystagmus* sont habituels.

- *Les troubles morphologiques* dits "trophiques", sans être pathognomoniques, sont caractéristiques. Ils sont faits de pieds creux et de cyphoscoliose, parfois de mains bottes.

L'intelligence est le plus souvent normale, mais peuvent se voir une débilité simple ou des troubles du comportement secondaires à la maladie.

En plus du syndrome neurologique et morphologique, l'ataxie de Friedreich comporte :

- *des troubles endocriniens.* Un diabète existe dans 8 (27) à 18 % (57) des cas.
- *des manifestations cardiaques* dont nous allons voir la haute incidence.

B - INCIDENCE DES MANIFESTATIONS CARDIAQUES DANS LA MALADIE DE FRIEDREICH

La notion d'une atteinte cardiaque au cours de la maladie de Friedreich est ancienne. Elle a été soupçonnée par Friedreich dans sa description originale en 1863 : il fait état de manifestations cardiaques dans 5 de ses 6 observations (16). Vingt ans plus tard, Pitt (45) fait de l'insuffisance cardiaque une cause de mort dans cette affection. Nombreux sont alors les travaux cliniques et anatomiques. Hypertrophie cardiaque et fibrose interstitielle du myocarde sont retrouvées unanimement (3-35-37-50 ...).

L'électrocardiographie ouvre une ère nouvelle. Mollaret peut démontrer dans sa thèse en 1929 la fréquence des anomalies électriques avec ou sans traduction clinique : 8 cas sur 21 (41).

De nombreuses séries sont publiées dès 1938 (12-28-38-39-48). Les séries récentes comportent une haute incidence de la cardiopathie.

Ainsi, cliniquement 1/3 des cas accuse des troubles fonctionnels (19-24). Un souffle systolique (21-57), une cardiomégalie (27-53) sont trouvés également dans 30 à 40 % des cas.

Les anomalies électrocardiographiques, avec ou sans traduction clinique, sont pratiquement constantes : 92 % pour Thoren sur une série de 56 cas (57) - les 9 malades de Brusca (8) - 9 fois sur 11 pour Schilero (51) - 8 fois sur 9 pour Pernot (43).

Si l'on tient compte du fait que ces anomalies sont rencontrées chez des enfants ou des adultes jeunes, on doit admettre que la cardiopathie fait partie intégrante de la maladie de Friedreich, son existence étant constante anatomiquement (26-29).

C - *EVOLUTION DE LA MALADIE*

- L'évolution progressive de la maladie est très variable, sa durée s'échelonnant entre 1 et 48 ans, 24 ans en moyenne ; l'âge du décès varie entre 5 ans et plus de 70 ans (30).

- Le pronostic fonctionnel est variable d'une forme à l'autre : tantôt l'affection est compatible avec une existence normale et peut être une découverte d'examen ; tantôt elle gêne progressivement la marche et la plupart des gestes usuels, finissant par confiner le malade au lit.

- Le pronostic vital ne dépend pas de l'affection neurologique mais de la cardiopathie. Actuellement, où la plupart des malades ne meurent plus, à une période précoce, par accidents intercurrents d'origine essentiellement infectieuse, la cardiopathie est responsable de plus de la moitié des décès (30), soit par insuffisance cardiaque (6-30-57), soit de façon brutale par collapsus, trouble rythmique grave (23-42).

Sont morts en insuffisance cardiaque 4 des 8 cas de Boyer (6) - 5 des 11 cas de Thoren, un autre succombant d'une crise de tachycardie paroxystique (57). Sur une série de 82 décès (30), l'insuffisance cardiaque est responsable dans 56 % des cas ; ce pourcentage passe à 71 % si l'on ne considère que les malades morts avant 30 ans.

Ces chiffres prouvent la gravité évolutive de la cardiopathie et le peu d'efficacité des thérapeutiques purement symptomatiques actuellement proposées.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

comportant la mise en évidence d'une

CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE

A - *OBSERVATION PERSONNELLE*

La jeune Michèle L... âgée de 15 ans, est hospitalisée au mois de septembre 1970 pour exploration d'un souffle systolique. Elle est atteinte d'une maladie de Friedreich diagnostiquée dès l'âge de 5 ans, le souffle est connu depuis la même date. Elle vit dans un établissement d'enfants handicapés moteurs : elle est grabataire depuis 2 ans, et n'est soumise à aucune physiothérapie.

On ne note dans ses antécédents ni atteinte rhumatismale, ni affections streptococciques. Sa soeur ainée âgée de 23 ans présente une maladie de Friedreich. Son père est décédé brutalement à l'âge de 40 ans, en pleine santé apparente, sans qu'aucun diagnostic ait pu être évoqué.

Le contexte social et familial déplorable, ajouté à l'éloignement du centre hospitalier, explique que malgré nos démarches nous n'ayons pu examiner la soeur, et rechercher l'éventualité d'une cardiopathie dans la même fratrie.

La présentation est particulière : l'enfant d'intelligence normale, reste pelotonnée dans son lit, apeurée. Sa coopération sera nulle, gênant considéra-

blement en cela la conduite et la réalisation des examens.

La maladie de Friedreich peut être qualifiée d'historique devant l'association : d'une parole scandée, d'une ataxie telle que la marche est impossible, d'une abolition des réflexes ostéotendineux des membres inférieurs, d'un syndrome pyramidal évoluant sans paralysie, d'un nystagmus dans le regard latéral, de troubles morphologiques caractéristiques, cyphoscoliose et pieds creux.

Examen cardio-vasculaire

La dyspnée d'effort est masquée par l'impotence fonctionnelle, mais se dévoile lors des mouvements des bras, à l'occasion de la toilette et du deshabillage. Elle s'accompagne alors de palpitations.

La pression artérielle est à 130-80 mm hg, il n'existe aucun signe de rétention hydro-sodée. On perçoit à l'auscultation une tachycardie régulière à 120/mn, un bruit de galop mésodiastolique, un souffle mésosystolique bien séparé des 2 bruits, bref, de grade 3/6, de timbre râpeux, situé dans la région endapexienne, sans irradiation, et accompagné à ce niveau d'un frémissement très net.

Le coeur apparait de volume sensiblement normal, mais son étude radiologique est contrariée par l'importance de la cyphoscoliose. La vascularisation pulmonaire est normale, le pédicule aortique apparait gracile. (Figure n° 1).

L'électrocardiogramme est franchement pathologique : rythme sinusal à 120 avec un espace PR à 14 cs; axe de QRS à 60° ; surcharge ventriculaire gauche de type systolique ; lésion

sous-endocardique en V3 et V4, onde "q"D3 crochetée en W, et durant 5cs. (Figure n°2).

Le phonocardiogramme confirme l'existence d'un B4, et le caractère éjectionnel du souffle, dont l'inscription est nettement séparée des deux bruits. Il existe sur le plateau systolique de l'apexocardiogramme, une encoche profonde constante, synchrone de la première surface du souffle (Figure n°3). Le manque de coopération ne permet pas d'obtenir un carotidogramme reproductible, et de réaliser une épreuve à l'isoprénaline.

Exploration hémodynamique

Un cathéter de Cournant n° 7 est introduit par la veine basilique gauche. Le trajet du cathéter est normal. On provoque de très nombreuses extrasystoles parfois en salve au contact de la tricuspide et de l'infundibulum pulmonaire.

Dans les conditions de base on enregistre plusieurs courbes de retrait AP - OD. (Figure n°4) :

- Capillaires pulmonaires : 15* et 16*, onde "v" à 21 mm hg ;
- Artère pulmonaire : 33 / 15 / 20* ;
- Région infundibulaire : 35 / -1 / 10 de télédiastolique, et onde "a" 10 ;
- Apex ventriculaire : 50 / 4 / 10, onde "a" 15 ;
- Oreillette droite : 8*, onde "a" 15 mm hg.

On retrouve sur chaque courbe de retrait un gradient de 15 mm entre les deux chambres ventriculaires, avec un renforcement post-extrasystolique de 20 à 25 mm. Au niveau de l'infundibulum, la courbe systolique réalise un plateau large, vibré, légèrement descendant, alors qu'une dépression mésosystolique profonde et tardive s'inscrit sur les derniers complexes. La morphologie de la courbe apexienne est normale.

L'injection de 10 ml de produit de contraste avant la réalisation de l'angiocardiographie a provoqué des vomissements ; le seul contact de la sonde a alors engendré une hyperexcitabilité ventriculaire, et après un délai de 5 mn cet examen a été différé. L'extrasystolie a persisté durant 2 heures sous surveillance monitorisée, et parait avoir été influencée par une perfusion de Lignocaïne. Par la suite, la gravité de l'atteinte neurologique, et la mauvaise tolérance du seul cathétérisme droit, nous ont conduits à ne pas imposer à cette malade grabataire une exploration hémodynamique gauche.

Conclusion

Nous avons retenu l'existence d'une cardiomyopathie obstructive intéressant les deux ventricules. L'obstacle intra-venticulaire droit s'inscrit dans les conditions de base sous la forme d'un gradient de 15 mm. L'atteinte du ventricule gauche peut être affirmée sur les éléments suivants :

- surcharge systolique sur l'électrocardiogramme,
- dépression mésosystolique sur l'apexogramme,
- pression capillaire pulmonaire à 16 mm.

La caractérisation de la cardiopathie a entrainé la prescription de 60, puis de 80 mg de Propranolol par jour en 4 prises. Après un temps d'observation, ce traitement nous a semblé bien toléré. La malade a quitté le service avec l'association Propranolol à la dose sus-citée et Digoxine 1 comprimé par jour, sans régime désodé.

Figure n° 1 - Cardiomégalie modérée de limite imprécise du fait d'une importante cyphoscoliose - Vascularisation pulmonaire normale.

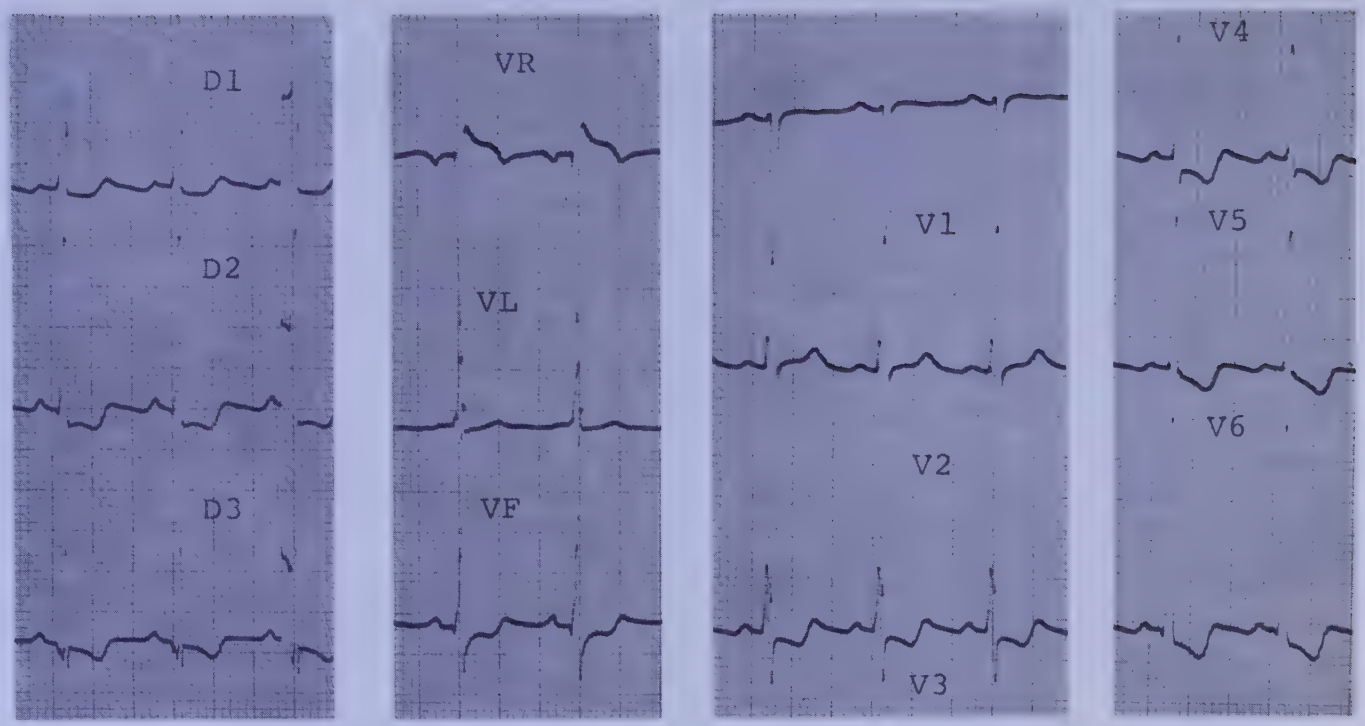

Figure n° 2 - Electrocardiogramme.
Rythme sinusal à 120/mn - AQRS à 60°.
Surcharge ventriculaire gauche de type systolique
Onde "q" D3, crochetée - Lésion sous endocardique en V3 et V4.

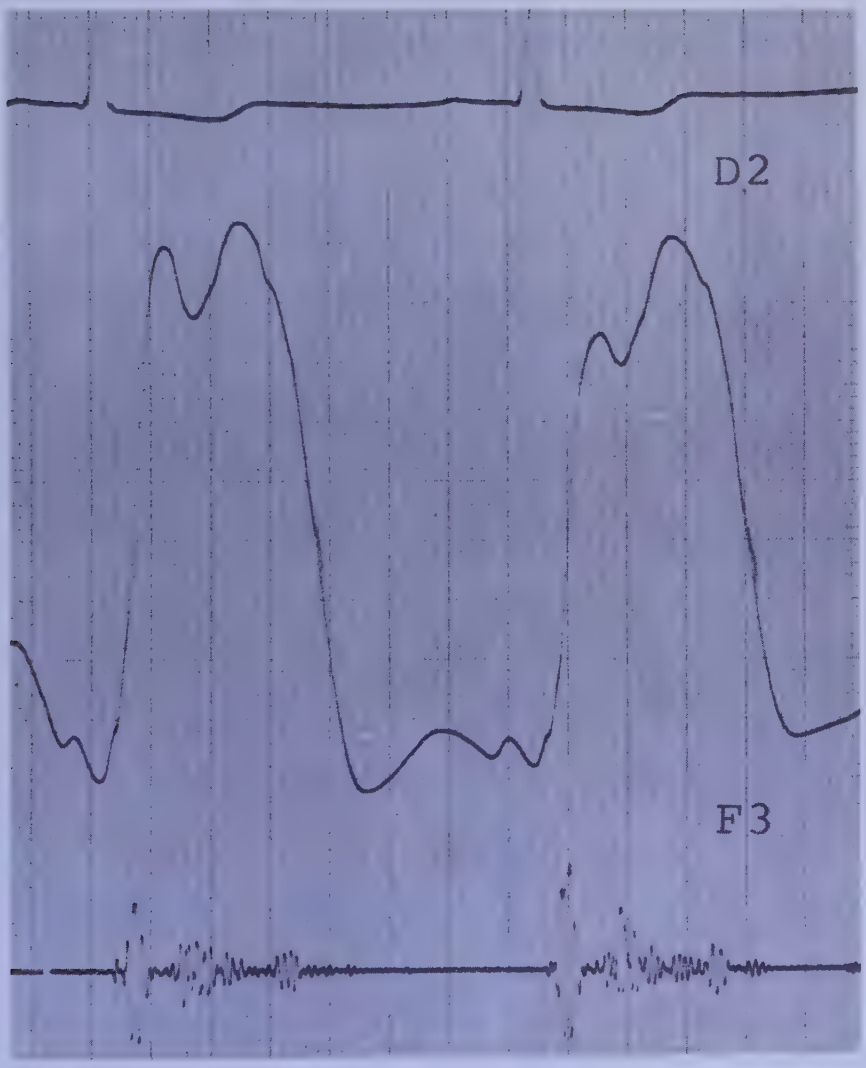

Figure n° 3 - Apexogramme
Dérivation de références D2
Phonocardiogramme : F3 au 4e ECG
Sur le plateau ventriculaire, encoche mésosystolique, synchrone du début du souffle.

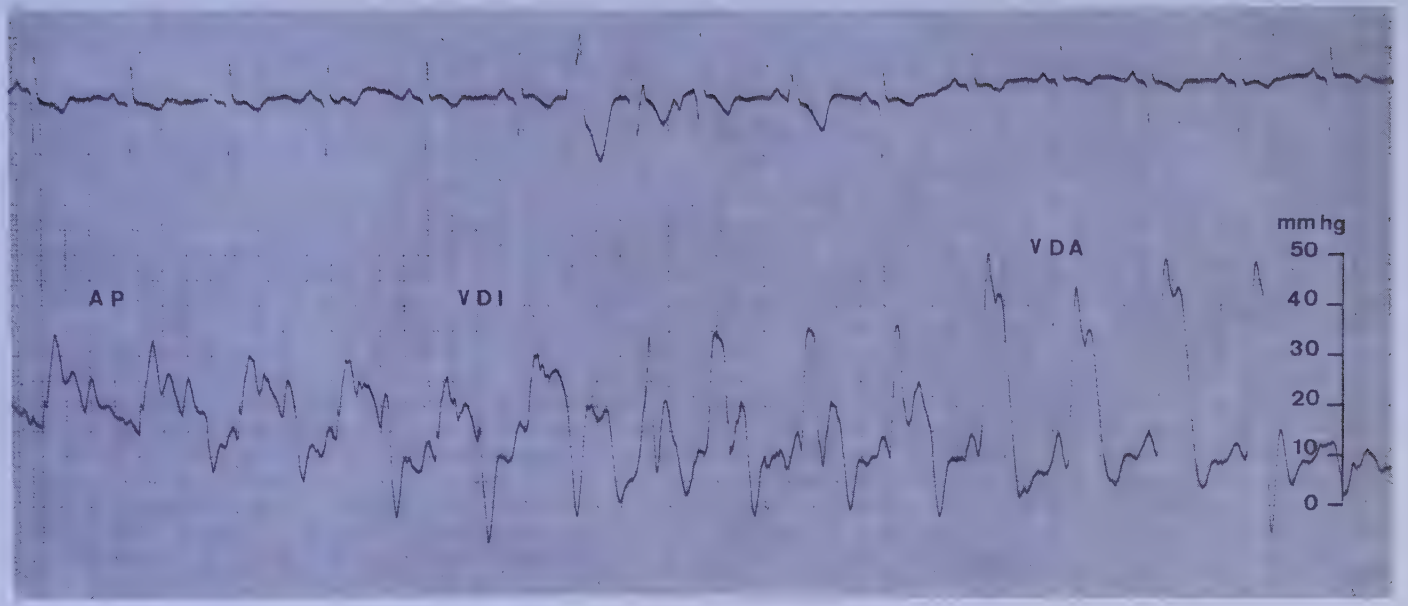

Figure n° 4 - Cathétérisme droit : retrait AP - VD - OD
On enregistre 2 chambres de pression et un gradient de 15 mm entre l'infundibulum et l'apex ventriculaire. Il existe un plateau vibré et une profonde dépression mésosystolique sur les derniers complexes au niveau de l'infundibulum.

B - RESUME DES OBSERVATIONS PUBLIEES

Malgré la fréquence d'un souffle systolique éjectionnel pathologique (dans un tiers des cas (57)), les explorations hémodynamiques, qui pourraient en expliquer l'origine, sont rares: 30 seulement ont été pratiquées (5-6-19-21-33-54-57).

Une cardiomyopathie obstructive peut être mise en évidence hémodynamiquement 8 fois. Son association à l'ataxie de Friedreich ne peut donc pas être fortuite. Nous allons résumer ces observations rapportées par :

- Thoren : 2 (57)
- Soulié : 4 (54)
- Boehm : 1 (5)
- Gach : 1 (19).

1 - *Observations de Thoren* (57)

Dans les 2 observations de Thoren, le diagnostic de sténose musculaire ventriculaire peut être évoqué rétrospectivement sur les images angiographiques.

- Observation n° 1

. Elle concerne un garçon de 14 ans dont la maladie de Friedreich a débuté à 6 ans.

. Il n'y a pas de symptomatologie fonctionnelle cardiaque.

. A l'auscultation, il existe un souffle systolique intense (grade 4/6), maximum au niveau des 2e - 3e espaces intercostaux gauches (E. I. C. G.), de type éjectionnel, mésosystolique sur l'enregistrement phonocardiographique.

. Sur l'électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche et troubles de la

repolarisation avec onde T négative en D_2 - D_3 - V_F et de V_4 à V_7.

. Le cathétérisme droit n'est pas significatif avec un gradient systolique de 8 mm entre artère pulmonaire et ventricule droit.

. L'angiocardiographie sélective dans le ventricule droit visualise une sténose de la région infundibulaire pendant la systole.

- Observation n° 2

. Il s'agit d'un garçon de 26 ans grabataire depuis l'âge de 17 ans, la maladie de Friedreich ayant débuté à 2 ans.

. Il n'y a pas de manifestations fonctionnelles cardiaques.

. L'examen note un souffle mésosystolique d'intensité modérée (grade 2/6) maximum au niveau du 2e E. I. C. G. et un dédoublement du deuxième bruit.

. Sur l'électrocardiogramme : troubles diffus de la repolarisation avec onde T inversée en D_1 - D_2 - D_3 et de V_4 à V_7.

. Au cathétérisme droit il n'y a pas de gradient artère pulmonaire - ventricule droit. Les pressions de remplissage du V. D. sont élevées avec onde (a) exagérée à 20 mm.

. L'angiocardiographie droite est superposable à la précédente ; elle montre la sténose pendant la systole de la région infundibulaire.

Dans ces deux cas l'auteur n'a pas fait le rapprochement avec la cardiomyopathie obstructive comme il ne l'a pas fait dans ses 15 autres observations où seul un cathétérisme droit a été réalisé. Celui-ci montre des pressions auriculaires droites et de remplissage ventriculaire droites augmentées avec onde (a) nettement individualisée (13 fois) ce qui est en faveur d'une diminution de la compliance ventriculaire. Il n'y a pas de gradient artère pulmonaire-ventricule droit supérieur à 9 mm et pas d'épreuves pharmacodynamiques réalisées.

Le diagnostic de cardiomyopathie obstructive n'est pas toujours évident, il faut le rechercher pour le démontrer (51). Cette restriction rend inutilisables les observations faites avant la description de la cardiomyopathie obstructive et qui n'ont pas permis sa mise en évidence.

C'est le cas outre les observations de Thoren, de l'observation de Boyer (6), de celle de Kolb (33) (réalisées en 1962) et de celle de Garcia Rivera (21) qui rapporte l'association exceptionnelle maladie de Friedreich - malformation cardiaque congénitale.

2 - *Observations de Soulié* (54)

Le premier, Soulié (54) démontre hémodynamiquement la réalité d'une cardiomyopathie obstructive sur une série de 7 cas comportant 7 cathétérismes droits et 5 gauches. Le diagnostic est certain 4 fois, possible 2 autres fois, à rejeter 1 seule fois.

- Observation n° 1

. Garçon de 13 ans dont le diagnostic de maladie de Friedreich est porté à 12 ans.

Il existe :

- une dyspnée d'effort modérée

- un soufle systolique faible au niveau des 2e - 3e E. I. C. G.
- un coeur de volume normal en radioscopie
- des troubles de la repolarisation de V_1 à V_6 sur l'électrocardiogramme.

. Une sténose musculaire ventriculaire droite discrète est probable devant :
- un gradient de 4 mm entre chambre de chasse et chambre de remplissage
- la morphologie différente de la courbe dans la chambre de chasse qui est en plateau descendant
- un souffle systolique dans la partie haute du ventricule droit.

. Au niveau du ventricule gauche, seule la morphologie de la courbe est évocatrice. L'isoprénaline accentue l'aspect morphologique et fait apparaître un souffle systolique dans le ventricule gauche. Mais ni à l'état de base ni sous isuprel un gradient de pression n'apparaît.

- Observation n° 2

Elle ne permet pas de conclusion. Il existe :
- une différence de pression de 9 mm entre artère pulmonaire et ventricule droit
- un souffle systolique dans le tronc de l'artère pulmonaire recueilli à la microsonde.

Il n'a été pratiqué ni exploration gauche ni épreuves pharmacodynamiques.

- Observation n° 3

. Garçon de 25 ans se plaignant d'une dyspnée d'effort.

Il existe :

- un souffle méso-télésystolique apexien et endapexien d'intensité modérée
- une légère cardiomégalie en radioscopie
- des troubles de la repolarisation en D_1 - D_2 - D_3 - V_L - V_F et de V_4 à V_6 sur l'électrocardiogramme.

. Une sténose musculaire du ventricule gauche est évoquée devant :

- l'extériorisation d'un gradient aorte - V. G. de 20 mm, sous isoprénaline (il n'y a pas de gradient à l'état de base)
- la morphologie de la courbe
- le souffle systolique au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche recueilli au micromanomètre à l'état de base.

- Observation n° 4

. Fille de 20 ans présentant :

- une dyspnée d'effort modérée
- un souffle mésosystolique bref, d'intensité modérée, maximum à l'endapex, irradiant vers l'aisselle
- une hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles de la repolarisation à type d'ischémie sous épicardique postéro-latérale sur l'électrocardiogramme.

. Il existe une sténose musculaire du ventricule droit et une sténose probable du ventricule gauche.

A droite il existe :

- un gradient de 7 mm entre chambre de remplissage et chambre de chasse,

- une morphologie typique en plateau vibré dans l'infundibulum,
- un souffle systolique dans le ventricule droit haut.

A gauche, la morphologie des courbes est tout à fait évocatrice. Mais le cathétérisme gauche a du être interrompu en raison de troubles du rythme.

- Observation n° 5

. Elle concerne une fille de 12 ans, chez laquelle existe :
- un souffle systolique au niveau des 2e - 3e E. I. C. G. irradiant vers l'endapex
- une cardiomégalie franche en radioscopie
- un bloc de branche droit incomplet -une surcharge ventriculaire gauche systolique - une ischémie - lésion sous épicardique antérieure sur l'électrocardiogramme.

. Une sténose biventriculaire est hémodynamiquement prouvée avec :

- à droite :
  - un gradient intra-ventriculaire à l'état de base de 40 mm
  - une morphologie différente selon les niveaux : en plateau vibré dans la chambre de chasse ; avec épaulement sur la montée de pression et sommet pointu et retardé dans la chambre de remplissage.

- à gauche :
  - un gradient de 20 mm après les contractions extrasystoliques (aucun gradient n'existant à l'état de base)
  - une morphologie typique des courbes de pression.

- Observation n° 6

Elle concerne une fille de 9 ans. Le cathétérisme droit est sensiblement normal. Il n'a pas été réalisé de cathétérisme gauche et d'épreuve pharmacodynamique.

- Observation n° 7

. Garçon de 11 ans présentant :
  - des précordialgies seulement pendant les repas. Il n'y a pas de dyspnée
  - un souffle systolique modéré le long du bord gauche du sternum
  - une cardiomégalie modérée
  - une déviation axiale droite (axe de Q. R. S. à + 130°) et des troubles de la repolarisation à type d'ischémie antéroseptale.

. Une cardiomyopathie obstructive biventriculaire est certaine avec à l'état de base
  - à droite :
    - chute de pression de 15 mm au niveau de l'infundibulum pulmonaire
    - morphologie typique en plateau vibré descendant dans la chambre de chasse
    - souffle systolique dans l'infundibulum.
  - à gauche :
    - gradient intra ventriculaire de 40 mm
    - morphologie typique des courbes de pression.

3 - *Observation de Boehm* (5)

Boehm fait la preuve d'une sténose musculaire ventriculaire gauche avec sa sanction thérapeutique : la prescription de propanolol.

. - La maladie de Friedreich dure depuis 2 ans chez ce garçon de 7 ans.
- La cardiopathie est latente sur le plan fonctionnel, l'examen révélant un souffle pansystolique maximum à l'apex, évoquant une insuffisance mitrale.
- Le coeur est normal radiologiquement.
- L'électrocardiogramme est celui d'une cardiomyopathie obstructive avec :
  - hypertrophie ventriculaire gauche
  - onde T négative en D_1 - D_2 - V_L et de V_2 à V_6
  - grandes ondes "q" en D_2 - D_3 - V_F V_5 et V_6.

. Le diagnostic de sténose musculaire est confirmé par le cathétérisme gauche.

Il existe un gradient à l'état de base de 30 mm entre chambre de remplissage et chambre de chasse.

De plus, après les extrasystoles, la pression de façon typique diminue dans l'aorte.

L'administration de nitrite d'amyle ou d'isoprénaline augmente très nettement la sténose ventriculaire, le gradient passant de 30 mm à l'état de base à 115 mm sous isoprénaline et à 60 mm sous nitrite d'amyle.

Le cathétérisme droit n'a pu être terminé.

. L'évolution est marquée par :
- l'apparition d'une dyspnée d'effort
- la modification du souffle qui devient éjectionnel, mésosystolique. Il est accru par la manoeuvre de Valsalva et diminué par l'accroupissement.
- l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique.

Elle entraîne la prescription de propanolol.

4 - *Observation de Gach* (19)

Gach rapporte une très belle observation de sténose biventriculaire irréfutable.

. Le malade est un garçon de 24 ans dont l'ataxie de Friedreich typique a débuté dans l'enfance.

- Il n'y a pas de symptomatologie fonctionnelle cardiaque.

- L'auscultation montre un souffle mésosystolique intense mais non frémissant maximum au niveau des 2e - 3e E. I. C. G. variable en intensité d'un jour à l'autre. L'effort et l'hyperpnée l'augmentent. Un galop protodiastolique est également entendu.

. L'électrocardiogramme est évocateur :
- déviation axiale droite avec hypertrophie ventriculaire droite possible.
- ondes "q" profondes mais fines (inférieures ou égales à 0,03 s) en D_2 - D_3 - V_F - V_5 et V_6.
- Inversion de l'onde T suggérant une ischémie sous épicardique inféro-latérale.

. La radiographie cardiaque est dans les limites de la normale.

. Phonocardiogramme et carotidogramme sont très suggestifs. Ils montrent un souffle mésosystolique en diamant correspondant à une dépression mésosystolique brutale du carotidogramme, un troisième et un quatrième bruit. Souffle systolique et anomalies du pouls carotidien disparaissent sous propanolol pour réapparaître après une extrasystole.

. Le diagnostic hémodynamique de cardiomyopathie obstructive bilatérale est fait sur :
  - au cathérérisme droit, la présence d'un gradient intraventriculaire significatif de 22 mm à l'état de base
  - au cathétérisme gauche, il n'y a pas de gradient intra ventriculaire mais après une extrasystole le souffle systolique augmente et il apparaît un gradient systolique faible avec diminution transitoire de la pression aortique
  - l'injection d'isoprénaline fait passer le gradient systolique ventriculaire droit de 22 mm à 54 mm et fait apparaître un gradient télésystolique intra ventriculaire gauche de 165 mm.

. La cinéangiographie confirme le diagnostic en visualisant la sténose dynamique de la chambre de chasse du ventricule droit et du ventricule gauche.

COMMENTAIRES

COMMENTAIRES

à propos de l'Association

ATAXIE DE FRIEDREICH - CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE

A - *ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA NATURE OBSTRUCTIVE DE LA CARDIOMYOPATHIE*

Nous ne reviendrons pas sur l'incidence de la cardiopathie : celle-ci fait partie intégrante de l'ataxie de Friedreich.

C'est la nature de cette cardiopathie qui reste méconnue. Nous allons envisager les arguments cliniques, anatomiques, hémodynamiques qui permettent de l'identifier à la cardiomyopathie obstructive.

1 - *Cliniquement*

Les descriptions classiques de la cardiopathie de la maladie de Friedreich sont compatibles avec le diagnostic de cardiomyopathie obstructive.

- Les signes fonctionnels sont les mêmes qu'il s'agisse de :
  - dyspnée, manifestation la plus fréquente
  - palpitations et crises de tachycardie paroxystique
  - douleurs angineuses, rares (6-10-42-55).

- L'auscultation et le phonocardiogramme montrent dans 40 % des cas (21-33-57) un souffle mésosystolique éjectionnel maximum aux 3e - 4e espaces intercostaux gauches, variable avec la position du malade,

l'effort, les manoeuvres respiratoires. Il se renforce après les extrasystoles (57), décroît sous propanolol (19), s'accompagne d'un frémissement inconstant.

Un bruit de galop proto ou télédiastolique existe dans 20 % des cas (19).

L'enregistrement phonocardiographique précise la situation mésosystolique du souffle nettement séparé des deux bruits (21-57).

- Les mécanogrammes ont été rarement pratiqués.

Dans l'observation de Gach (19), le carotidogramme est typique : ascension rapide - sommet aigu - dépression mésosystolique correspondant au maximum du souffle ; les anomalies du carotidogramme et le souffle disparaissent sous propanolol pour réapparaître après les contractions extrasystoliques.

L'enregistrement de l'apexogramme montre très souvent une grande onde (a) (21).

- Radiologiquement, il existe dans 35 à 50 % des cas (27-43-57) une cardiomégalie globale ou prédominant sur le ventricule gauche. Elle contraste avec un pédicule aortique normal ou gracile. La vascularisation pulmonaire est normale en dehors de l'insuffisance cardiaque.

- Les anomalies électrocardiographiques sont très évocatrices, qu'il s'agisse de :

  - Hypertrophie ventriculaire droite ou gauche (57) ou plus souvent gauche (23)

  - Onde "q" de pseudonécrose : elle se rencontre dans 20 % des cas (5-27-53-57) et se voit surtout en D_2 - D_3 - V_F et de V_4 à V_6.

- Troubles de la repolarisation : ils réalisent un aspect d'ischémie ou d'ischémie lésion sous épicardique pseudo coronarien, parfois caricatural (6-8-19-57) : segment ST sus décalé, convexe en haut, pouvant englober l'onde T ; ondes T négatives, pointues, symétriques, parfois très profondes (8).

Les autres anomalies électrocardiographiques consistent en :

. troubles du rythme : extrasystoles supraventriculaires ou ventriculaires dans 1/3 des cas (24), crises de tachycardie paroxystique. Flutter et fibrillation auriculaire deviennent fréquents au stade de l'insuffisance cardiaque (30).

. troubles de la conduction : bloc de branche incomplet droit ou gauche - bloc de branche complet droit. Sont très rares les blocs de branche gauche complets et les blocs auriculo ventriculaires (23).

2 - *L'étude anatomopathologique*

de la cardiomyopathie obstructive et de la cardiopathie de la maladie de Friedreich présente de grandes similitudes.

- Macroscopiquement, le coeur est augmenté de volume et de poids ; ce dernier peut atteindre 700 g, le poids moyen étant 450 g dans la série de Hewer (29). Il existe une hypertrophie pariétale intéressant les deux ventricules et le septum interventriculaire (31). Troncs coronaires et appareils valvulaires sont normaux.

- Les lésions histologiques sont aspécifiques. Elles se résument en trois points :

. hypertrophie des fibres myocardiques avec aspects de dégénérescence (perte de la striation-infiltration pigmentaire)

. sclérose interstitielle diffuse réticulaire ou en petits foyers, pauvre en infiltrats cellulaires

. les gros troncs coronaires étant normaux, atteinte fibreuse sous intimale des artérioles. Seul un faible pourcentage (9 %) d'artérioles sont lésées (29) ; parmi elles, rares sont les artérioles obstruées (29-31). L'atteinte coronaire n'explique donc pas la genèse de l'atteinte cardiaque.

Ces travaux semblent seulement autoriser deux conclusions : l'existence d'une cardiomyopathie et d'une analogie avec les constatations effectuées au cours des cardiomyopathies obstructives.

Ce sont les rares études hémodynamiques et angiographiques réalisées qui confirment le diagnostic de cardiomyopathie obstructive.

3 - *Etude hémodynamique et angiocardiographique*

L'étude hémodynamique a permis à l'école de Soulié (54) d'évoquer la réalité de sténoses hypertrophiques sur une série de 7 cas. Ces constatations permettent à postériori de retenir les anomalies angiocardiographiques rencontrées par Thoren chez 2 malades (57).

Boehm (5) met en évidence une sténose intraventriculaire gauche qui s'accentue nettement sous l'effet de l'isoprénaline puis du nitrite d'amyle. En fait c'est la très belle et complète observation de Gach (19) qui permet de lever toute équivoque puisqu'elle comporte

la mise en évidence d'un gradient très significatif dans les deux ventricules et la visualisation de la sténose sur une cinéangiographie sélective droite et gauche. Notre observation prouve l'existence d'une hypertrophie sténosante ventriculaire droite et permet de soupçonner la participation ventriculaire gauche. L'ensemble de ces constatations est rapporté sur le tableau de la figure 5.

A côté de la visualisation angiocardiographique de la sténose (19-57) et de l'enregistrement de gradients intraventriculaires dans les conditions de base (4-19-54) ou sous isoprénaline (54), il faut retenir :

-- le renforcement des gradients sous nitrite d'amyle (5), sous isoprénaline (5-19-54) et après les extrasystoles (54),

- l'aspect morphologique évocateur de la courbe ventriculaire enregistrée au-dessus de la sténose (19-54) : aspect en plateau vibré descendant, et celui de la courbe enregistrée en-dessous de la sténose (54) : sur la branche ascendante, petit crochetage ou infléchissement de la pente avec sommet tardif,

- l'enregistrement intraventriculaire du souffle à la microsonde au niveau de l'obstruction (54).

Sur les 12 malades de la figure 5, l'existence d'une cardiomyopathie obstructive est prouvée 9 fois avec :

- 3 atteintes biventriculaires
- 2 atteintes ventriculaires gauches
- 4 atteintes ventriculaires droites dont 2 avec probable atteinte gauche.

Dans deux autres cas, une atteinte ventriculaire droite peut être évoquée.

Figure n° 5 - Récapitulation des données hémodynamiques et angiocardiographiques.

OBSERVATION		CATHETERISME DROIT	CATHETERISME GAUCHE
SOULIE n° 1 (54)	1	Gradient 4 mm Morphologie de la courbe	Pas de gradient sous Isoprenaline - Morphologie de la courbe
	2	Gradient 9 mm	
	3	Négatif	Gradient 20 mm sous Isoprenaline
	4	Gradient 7 mm Morphologie de la courbe	Morphologie de la courbe
	5	Gradient 40 mm	Gradient 20 mm
	6	Négatif	
	7	Gradient 15 mm	Gradient 40 mm
GACH (19)		Gradient 22 mm	Gradient 145 mm sous Isoprenaline
THOREN - 1 (57)		Négatif	
	- 2	Négatif	
BOEHM (5)		Incomplet	Gradient 30 mm/115 sous Isoprenaline
OBSERVATION PERSONNELLE		Gradient 15 mm	

ANGIOGRAPHIE	STENOSE MUSCULAIRE
	Pas de conclusion
	Pas de conclusion
	Gauche
	Droite Gauche probable
	Biventriculaire
	Pas de sténose
	Biventriculaire
Obstruction droite et gauche	Biventriculaire
Obstruction droite	Droite pas d'étude gauche
Obstruction droite	Droite pas détude gauche
	Gauche
	Droite Gauche probable

Le nombre de malades explorés est trop faible pour que l'on puisse sans réserve identifier la cardiopathie de la maladie de Friedreich à la cardiomyopathie obstructive. L'état général de ces malades contrarie souvent l'exploration qui jusqu'à ces dernières années n'étaient pas orientée vers la recherche de la sténose (6-33-57).

On peut cependant certifier dès à présent l'incidence très significative de la cardiomyopathie obstructive au cours de cette maladie.

B - A PROPOS DE L'ORIGINE DE LA CARDIOPATHIE

Le substratum anatomo-pathologique de l'ataxie de Friedreich réside dans une dégénérescence progressive des cordons postérieurs, des faisceaux spino-cérébelleux, des faisceaux pyramidaux.

Nous avons vu le caractère décevant de l'étude anatomique du myocarde : c'est une cardiomyopathie.

Le problème à résoudre : comment associer l'ataxie et la cardiopathie. L'origine de cette dernière reste obscure et nous nous contenterons de rappeler les différentes hypothèses émises.

- La théorie neurogène est la plus ancienne et a bénéficié longtemps de la faveur des auteurs. Friedreich (16-17) reliait déjà les troubles du rythme qu'il avait remarqués à une atteinte neuro-végétative. Guillain et Mollaret (25) parlent du syndrome "cardio-bulbaire". Enfin, l'atteinte de la moelle dorsale pourrait expliquer des troubles vasomoteurs coronariens (39). Mais il est difficile d'admettre qu'une lésion nerveuse centrale puisse entrainer une fibrose myocardique (6).

- La théorie myogène (58), admettant une dystrophie musculaire généralisée, et la théorie toxique (48-51) ne sont plus défendues aujourd'hui.

- La théorie coronarienne est basée essentiellement sur l'aspect des tracés électrocardiographiques. Les études anatomiques infirment cette hypothèse. Les gros troncs coronnaires sont toujours intacts. Les lésions fibreuses des artérioles sont non spécifiques, inconstantes, intéressant seulement 9 % des artérioles (29), aboutissant rarement à l'obstruction (29-31). Elles

n'expliquent pas la diffusion des altérations myocardiques et sont considérées non comme la cause de ces altérations mais comme étant secondaires à la fibrose myocardique (29).

Aucune de ces théories ne permet en fait de réunir dans une pathogénie commune l'ensemble des lésions médullaires et myocardiques. Et c'est une *théorie génétique* qui semble la plus satisfaisante aujourd'hui (5-27-31-53-57).

On sait actuellement que l'ataxie de Friedreich est une hérédo-dégénérescence, une affection d'origine génétique. On peut dès lors concevoir que l'atteinte cardiaque et l'ataxie de Friedreich soient deux maladies génotypiques différentes supportées par l'atteinte d'un même gène de pénétrance variable (6-57).

L'atteinte cardiaque serait une cardiomyopathie obstructive extériorisée ou latente, accessible à une étude hémodynamique orientée sous isoprénaline. On connaît des observations de perturbations électrocardiographiques isolées chez les collatéraux ou ascendants de malades atteints de maladie de Friedreich. Examinant 120 membres de la famille d'un ataxique Heck (27) découvre 5 fois des altérations électrocardiographiques importantes, inexpliquables et isolées : troubles de la repolarisation de type ischémique avec 2 fois des ondes "q" de pseudonécrose. D'autres observations sont rapportées par Thoren : 4 anomalies électriques sur 80 collatéraux ou ascendants examinés (57), et par Brusca (8).

Les enquêtes à venir permettront peut être de déceler chez eux la présence de cardio-

myopathie obstructive, représentant la seule manifestation de la tare. Le père de notre malade est décédé brutalement à l'âge de 40 ans, sans aucun antécédent susceptible d'expliquer sa mort subite : deux de ses filles présentent une ataxie de Friedreich avec atteinte cardiaque

C - A PROPOS DE LA PATHOGENIE DES CARDIOMYOPATHIES OBSTRUCTIVES

Le fait d'avoir découvert la réalité de cardiomyopathie obstructive évoluant dans le cadre de l'ataxie de Friedreich, n'éclaire en rien la pathogénie de la sténose hypertrophique, mais confirme son origine génotypique.

Il s'agit d'une maladie constitutionnelle, transmise sur un mode autosomique dominant, de pénétrance variable (15). La transmission génétique peut atteindre la totalité d'une même fratrie en cas de parent homozygote (58) ; peut se limiter à des cas familiaux (32 % des 126 cas colligés par Franck) ; peut n'apparaître que sous la forme de cas sporadiques, d'apparition spontanée ou provoquée par des circonstances intercurrentes (chute tensionnelle, réduction de la masse sanguine). L'histoire naturelle de ces différents cas ne met en évidence aucune particularité séméiologique ou évolutive, les formes latentes se rencontrent également dans les formes familiales et isolées (15). L'existence de formes acquises non démontrée demeure improbable.

D - CONSEQUENCE THERAPEUTIQUE

La découverte d'une sténose ventriculaire chez un malade porteur d'ataxie de Friedreich, a pour corollaire la prescription de Propranolol de façon ininterrompue, si la compétence myocardique l'autorise (5).

Les études hémodynamiques, orientées, permettront de situer l'incidence exacte des sténoses musculaires dans le cadre de la cardiopathie qui accompagne l'ataxie dans la presque totalité des cas. S'il est prouvé que la cardiomyopathie est toujours de nature obstructive, l'ensemble des malades porteurs d'une ataxie de Friedreich devrait bénéficier de cette prescription à titre préventif en l'absence de toute symptomatologie cardiaque, étant donné la haute fréquence de l'association.

CONCLUSION

Chez une jeune fille de 15 ans, présentant une maladie de Friedreich caricaturale, et un souffle mésosystolique endapexien, on fait la preuve d'une obstruction intra-ventriculaire droite et on peut affirmer l'atteinte ventriculaire gauche.

Le nombre des malades explorés est encore trop faible pour que l'on puisse identifier sans réserve cardiomyopathie obstructive et atteinte cardiaque observée dans la presque totalité des ataxies de Friedreich. Les explorations hémodynamiques orientées vers la recherche de la sténose ventriculaire, résoudront prochainement cette inconnue.

L'ataxie de Friedreich et la cardiomyopathie qui l'accompagne seraient deux maladies génotypiques différentes, associées car supportées par l'atteinte d'un même gène. Ceci viendrait confirmer la nature constitutionnelle de la cardiomyopathie obstructive, maladie à transmission génétique très variable.

Il est dès à présent logique de traiter par le Propranolol les malades porteurs d'une ataxie de Friedreich avec cardiomyopathie. A l'avenir, cette prescription pourrait représenter un argument thérapeutique préventif, en l'absence de symptômes cardiaques associés à l'ataxie.

Vu, le Président de Thèse

P. DARDENNE

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 9 juin 1972

Le Président de l'Université Paul Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. - ALPERS B. J. - WAGONNER R. W.
Extra neural and neural anomalies in Friedreich's ataxia.
Arch. Neurologia : 21 - 47 - 1929.

2. - AMELOT Ch.
Contribution à l'étude de la Maladie de Friedreich. A propos d'une observation avec défaillance cardiaque.
Thèse Paris 1962.

3. - AUBERTIN Ch.
La maladie de Friedreich et les affections congénitales du coeur.
Arch. Gen. Med. : 2 - 1193 - 1904.

4. - BERGER H.
Cardiac changes in 2 siblings with Friedreich's disease
Neurochir. Psychiat. Pol. : 2 - 651 - 1968.

5. - BOEHM T. M. - DICKERSON R. B. - CLASSER S. P.
Hypertrophic Subaortic Stenosis Occuring in a Patient with Friedreich's Ataxia.
Amer. J. Med. Sc. : 260 - 279 - 1970.

6. - BOYER S. H. - CHISHOLM A. W. - MCKUSICK V. A.
Cardiac aspects of Friedreich's ataxia.
Circulation : 25 - 493 - 1962.

7. - BRAUNWALD E. - MORROW A. G. - CORNELL W. P. - AYGEN M. M. - HILBISH T. F.
Idiopathic hypertrohic subaortic stenosis- clinical, hemodynamical and angiographic manifestations.
Amer. J. Med. : 34 - 147 - 1963.

8. - BRUSCA A. - POLITI G. - LAVERAZZO G. - GANDOLFO S.
Les altérations électrocardiographiques de la maladie de Friedreich. A propos de 9 cas.
Presse Med. : 73 - 963 - 1965.

9. - BUFFONI L. - REBOA E.
Etude nosologique des lésions extra neurologiques de la maladie de Friedreich.
Minerva Ped. : 21 - 1540 - 1969.

10. - DALAYEUN J. - LEFAUCONNIER J. M. - WITCHITZ S.
Maladie de Friedreich avec douleurs angineuses.
Coeur Medecine Interne : 4 - 407 - 1965.

11. - DEBRE R. - MARIE J. - SOULIE P. - FONT REAUX P.
Modifications électrocardiographiques chez un enfant atteint de maladie de Friedreich et chez son père.
B. M. S. M. H. P. : 52 - 749 - 1936.

12 - EVANS W. - WRIGHT G.
The electrocardiogram in Friedreich's disease.
Brit. Heart J. : 4 - 91 - 1942.

13. - FERUGLIO G. A. - SALA I.
Alterazioni electrocardiographiche nella malattia di Freidreich
Minerva Med. (Torino) : 53 - 106 - 1962.

14. - FLIPSE M. E. - DRY T. J. - WOLMAN H. W.
The heart in Friedreich's ataxia
Minnesota Medicine : 33 - 1000 - 1950.

15. - FRANCK S. - BRAUNWALD E.
Idiopathic subaortic stenosis-clinical analysis of 126 patients, with emphasis on the natural history.
Circulation : 37 - 759 - 1968.

16. - FRIEDREICH N.
Ueber degenerative Atrophie der Spinalen Hinterstrange.
Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med. : 26 - 391 et 433 - 1863.

17. - FRIEDREICH N.
Ueber Ataxie mit besonderer Berucksichtigung der hereditaren Formen.
Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med. : 68 - 145 - 1876.

18. - FROMENT R.
Dilatation et insuffisance cardiaque dans la maladie de Friedreich.
J. Med. Lyon : 25 - 177 - 1944.

19. - GACH J. V. - ANDRIANGE M. - FRANCK G.
Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Friedreich's Ataxia. Report of a case and Review of Litterature.
Amer. J. Cardiol. : 27 - 436 - 1971.

20. - GALE H. H.
Friedreich's ataxia and its cardiac manifestations.
Henry Ford Hosp. Med. Bull. : 7 - 182 - 1959.

21. - GARCIA CIVERA R. - COSIN AGUILAR J. - INSA PEREZ L.
BARCIA SALORIO D. - LOPEZ MERINO V.
Cardiopatias en la enfermad de Friedreich.
Rev. Clin. Espanola : 120 - 225 - 1971.

22. - GAUTHIER E. J.
Cardiac disease in Friedreich's ataxia.
Ann. Int. Med. : 60 - 892 - 1964.

23. - GRAHAM G. R.
Friedreich's disease. Cardiomyopathies.
Ciba Symposium : 358 - 1964.

24. - GRYNBERG J. C.
L'atteinte cardiaque dans la maladie de Friedreich (à propos de 6 observations).
Thèse Paris 1963.

25. - GUILLAIN G. - MOLLARET P.
Le syndrome cardio-bulbaire de la maladie de Friedreich. Une des causes fréquentes de la mort dans cette affection.
Presse Med. : 37 - 162 - 1932.

26. - HARTMAN J. M. - BOOTH R. W.
Friedreich's ataxia : a neurocardiac disease
Amer. Heart J. : 60 - 716 - 1960.

27. - HECK A. F.
Heart disease in Friedreich's Ataxia.
Part I : Clinical studies and review of the litterature.
Part II : Investigation of cardiac disease in a large family with Friedreich's ataxia.
Neurology : 13 - 587 - 1963.

28. - HEJMANCIK M. R. - BRADFIELD J. Y. - MILLER G. V.
Myocarditis and Friedreich's ataxia.
Amer. Heart J. : 38 - 757 - 1949.

29. - HEWER R. L.
The Heart in Friedreich's Ataxia.
Brit. Heart J. : 31 - 5 - 1969.

30. - HEWER R. L.
Study of fatal cases of Friedreich's Ataxia.
Brit. Med. J. : 3 - 649 - 1968.

31. - IVEMARK B. - THOREN C.
The pathology of the heart in Friedreich's ataxia. Changes in coronary and myocardium.
Acta Med. Scand. : 175 - 227 - 1964.

32. - JAMES T. N. - FISCH C.
Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia.
Amer. Heart J. : 66 - 164 - 1963.

33. - KOLB P. - HUTH A.
Herzerkrankung bei Friedreichscher Ataxie
Zeitsch. Kreisl. Forsch. : 51 - 574 - 1962.

34. - LAMBRIOR A.
Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.
Revue Neurol : 2 - 525 - 1911.

35. - LANNOIS M. - POROT A.
Le coeur dans la maladie de Friedreich.
Revue Med. : 11 - 867 - 1905.

36. - LAUBRY C. - HEIM DE BALSAC R.
A propos des troubles cardiaques de la maladie de Friedreich.
B. M. S. M. H. P. : 52 - 756 - 1936.

37. - LETULLE - VAQUEZ
Maladie de Friedreich avec autopsie.
Soc. Biol. Memoires : 21 - 1890.

38. - LORENTZ T. H. - KURTZ C. M. - SHAPIRO H. H.
Cardiopathy in Friedreich's ataxia (spinal form of hereditary sclerosis). Review of litterature and analysis of cases of five siblings.
Arch. Int. Med. : 86 - 442 - 1950.

39. - MANNING G. W.
Cardiac manifestations in Friedreich's ataxia
Amer. Heart J. : 39 - 789 - 1950.

40. - MASTEN M.
Friedreich's ataxia and cardiomyopathy in five siblings.
Tr. Amer. Neurol. A. : 221 - 1951.

41. - MOLLARET P.
La maladie de Friedreich. Etude Physio-clinique.
Thèse Paris 1929.

42. - NADAS A. S. - ALIMURUNG M. M. - SIERACKI L. A.
Cardiac manifestations of Friedreich's ataxia.
New Engl. J. Med. : 244 - 239 - 1951.

43. - PERNOT G. - TRIDON P. - WORMS A. M. - ROSSIGNOL G.
Les troubles cardiaques de la maladie de Friedreich (à propos de 8 observations).
Ann. Med. Nancy : 9 - 495 - 1970.

44. - PIC A. - BONNAMOUR S.
Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.
Nouv. Icono. Salpètrière : 2 - 126 - 1904.

45. - PITT G. N.
On a case of Friedreich's disease. Its clinical history and post mortem apparences.
Guy's Hosp. Rep. : 44 - 369 - 1887.

46. - ROSSIGNOL G.
La cardiomyopathie dans la maladie de Friedreich (à propos de 8 observations).
Thèse Nancy 1969.

47. - ROSETTANI E. - BRAGUZZI E. - POLITI G.
Observazioni sulla compromizzione cardiovascolare nel morbo di Friedreich con particulare referimento alle alterazioni electrocardiografiche. Presentazione di 9 casi e rassegna

della litterature.
Minerva Med. (Torino) : 56 - 15 - 1965.

48. - RUSSEL D. S.
Myocarditis in Friedreich's ataxia.
J. Path. Bact. : 58 - 739 - 1946.

49. - SALMERON O.
Cardiopatia en la enfermadad de Friedreich.
Arch. Fac. Med. Madrid : 10 - 371 - 1966.

50. - SAURY L.
Le coeur dans la maladie de Friedreich.
Thèse Lyon 1905.

51. - SCHILERO A. J. - ANTZIS E. - DUNN J.
Friedreich's ataxia and its cardiac manifestations.
Amer. Heart J. : 44 - 805 - 1952.

52. - SOULIE P. - JOLY F. - CARLOTTI J.
Les sténoses idiopathiques de la chambre de chasse du ventricule gauche (à propos de 10 observations).
Acta cardiol. : 17 - 335 - 1962.

53. - SOULIE P. - VERNANT P. - COLONNA D. - GRYNBERG J. C.
Aspects cardiaques de la maladie de Friedreich.
Coeur Medecine Interne : 4 - 311 - 1965.

54. - SOULIE P. - VERNANT P. - GAUDEAU S. - GALISTI G. - JOLY F. - BOUCHARD F. - FORMAN J.
Le coeur dans la maladie de Friedreich : étude hémodynamique droite et gauche.
Malattie Cardiovascolari : 7 - 369 - 1966.

55. - STEINBERG H.
Angina decubitus with electrocardiographic changes in Friedreich's ataxia.
N. Y. Med. J. : 52 - 722 - 1952.

56. - THILENIUS O. G. - GROSSMAN B. J.
Friedreich's ataxia with heart disease in children
Pediatrics : 27 - 246 - 1961.

57. - THOREN C.
Cardiomyopathie in Friedreich's ataxia : with studies of cardiovascular and respiratory function.
Acta Paediat (Stockholm) : 53 - Suppl. 153 - 1 - 1964.

58. - VAN BOGAERT A. - VAN BOGAERT L.
Les troubles electrocardiographiques dans la maladie de Friedreich.
Arch. Mal. Coeur : 29 - 630 - 1936.

59. - VISWANATH B. N. - LEACHMAN R. D.
Idiopathic hypertrophic stenosis.
Cardiovas. Res. Center Bull. (Houston) : 9 - 8 - 1970.

60. - WRIGHTON R. J.
Friedreich's ataxia with cardio vascular complications.
Brit. J. Clin. Pract. : 19 - 529 - 1965.